·论著·

基于代谢组学探究非脂质代谢物在肥胖与糖尿病视网膜病变间的中介作用：孟德尔随机化研究

王爽[1]，吴树法[1]，令垚[1]，谭茜蔚[1]，曹汝岱[1]，曾慧婷[1]，孔丹莉[1*]，丁元林[1*]，于海兵[1*]

1.523808 广东省东莞市，广东医科大学公共卫生学院

*通信作者：孔丹莉，教授；E-mail：kdlgdmu@gdmu.edu.cn 丁元林，教授/博士生导师；E-mail：gdmusbd@gdmu.edu.cn 于海兵，副教授；E-mail：hby616688@gdmu.edu.cn

【摘要】 **背景** 肥胖可通过多种途径影响糖尿病视网膜病变（DR）的发生和发展，但目前关于肥胖通过非脂质代谢途径介导而影响DR的研究报道较少见。**目的** 探究非脂质代谢物在肥胖与DR间的中介作用。**方法** 2023年8月，基于全基因组关联数据（GWAS），通过孟德尔随机化（MR）探究非脂质代谢物在肥胖与DR间的中介作用。**结果** 体质指数（BMI）增大（OR=1.78，P=5.3×10^{-12}）、腰臀比（WHR）增大（OR=1.91，P=1.3×10^{-10}）均与DR发病风险升高有关。异亮氨酸（OR=0.62，P=0.039）、丙酮酸（OR=0.60，P=0.039）、白蛋白（OR=0.65，P=0.002）、糖蛋白（OR=0.92，P=0.002）、双烯基与双键的比率降低（OR=0.93，P=0.048）均与DR发病风险升高有关。BMI与异亮氨酸（OR=1.21，P=1.0E-8）、糖蛋白（OR=1.33，P=3.2E-14）、丙酮酸（OR=1.08，P=0.03）呈正向因果关联，与白蛋白（OR=0.93，P=0.04）、双烯基与双键的比率（OR=0.82，P=2.8E-5）呈负向因果关联；WHR与异亮氨酸（OR=1.34，P=3.4E-8）、糖蛋白（OR=1.26，P=1.2E-4）呈正向因果关联。异亮氨酸（β=-0.16，P=0.019）、糖蛋白（β=-0.05，P=0.029）、丙酮酸（β=-0.07，P=0.027）、双烯基与双键的比率（β=0.02，P=0.036）介导BMI与DR间的因果关联，异亮氨酸（β=-0.21，P=7.2E-04）、糖蛋白（β=-0.03，P=0.031）介导WHR与DR间的因果关联。**结论** 肥胖与DR有正向因果关联，其中BMI与DR的关联由异亮氨酸、糖蛋白、丙酮酸、双烯基与双键的比率介导，WHR与DR的关联由异亮氨酸、糖蛋白介导，非脂质代谢产物在肥胖与DR间具有中介作用。

【关键词】 糖尿病视网膜病变；肥胖症；代谢组学；非脂质代谢物；体质指数；腰臀比；孟德尔随机化分析

【中图分类号】R 587.26 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0641

Metabolomics Based Mediating Role of Non-lipid Metabolites in the Relationship Between Obesity and Diabetic Retinopathy: A Mendelian Randomization Study

WANG Shuang[1]，*WU Shufa*[1]，*LING Yao*[1]，*TAN Xiwei*[1]，*CAO Rudai*[1]，*ZENG Huiting*[1]，*KONG Danli*[1]，*DING Yuanlin*[1]，*YU Haibing*[1]

1.School of Public Health，Guangdong Medical University，Dongguan 523808，China

**Corresponding authors：KONG Danli，Professor；E-mail：kdlgdmu@gdmu.edu.cn DING Yuanlin，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：gdmusbd@gdmu.edu.cn YU Haibing，Associate professor；E-mail：hby616688@gdmu.edu.cn*

【Abstract】 **Background** Obesity can influence the occurrence and progression of diabetic retinopathy （DR） through various pathways，however there are limited studies on the mediation of DR by obesity through non-lipid metabolic pathways. **Objective** To investigate the mediating role of non-lipid metabolites in the relationship between obesity and DR. **Methods** In August 2023，we utilized genome-wide association study （GWAS） data and conducted Mendelian randomization （MR） analysis to explore the mediating role of non-lipid metabolites in the association between obesity and DR. **Results**

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金项目（2022A1515012407）；广东省基础与应用基础研究基金区域联合基金项目（重点项目）（2020B1515120021）；广东省中医药科学技术研究项目（20221209）；广东省医学科研基金项目（A2021395）；广东医科大学学科建设项目（4SG21276P）；广东医科大学本科教学质量和教学改革工程项目（1JG22125）；东莞市科技特派员项目（20221800500342）；东莞市社会发展科技项目（重点）（20221800905642）；大学生创新创业训练计划项目（S202210571088，GDMU2021112）

引用本文：王爽，吴树法，令垚，等.基于代谢组学探究非脂质代谢物在肥胖与糖尿病视网膜病变间的中介作用：孟德尔随机化研究[J].中国全科医学，2024.[Epub ahead of print].[www.chinagp.net]

WANG S，WU S F，LING Y，et al. Metabolomics based mediating role of non-lipid metabolites in the relationship between obesity and diabetic retinopathy：a Mendelian randomization study[J]. Chinese General Practice，2024.[Epub ahead of print].

Increasing in body mass index (BMI) (OR=1.78, P=5.3×10^{-12}) and waist-to-hip ratio (WHR) (1.91, P=1.3×10^{-10}) was associated with increased risk of DR, respectively. Lower levels of isoleucine (OR=0.62, P=0.039), pyruvate (OR=0.60, P=0.039), albumin (OR=0.65, P=0.002), glycoprotein (OR=0.92, P=0.002), and decreased ratio of dienes to double bonds (OR=0.93, P=0.048) was associated with increased risk of DR, respectively. Positive causal associations were observed between BMI and isoleucine (OR=1.21, P=1.0E-8), glycoprotein (OR=1.33, P=3.2E-14), pyruvate (OR=1.08, P=0.03), and negative causal associations with albumin (OR=0.93, P=0.04) and the ratio of dienes to double bonds (OR=0.82, P=2.8E-5). Positive causal associations were also found between WHR and isoleucine (OR=1.34, P=3.4E-8) and glycoprotein (OR=1.26, P=1.2E-4). Isoleucine (β=-0.16, P=0.019), glycoprotein (β=-0.05, P=0.029), pyruvate (β=-0.07, P=0.027), and the ratio of dienes to double bonds (β=0.02, P=0.036) mediated the causal association between BMI and DR, while isoleucine (β=-0.21, P=7.2E-04) and glycoprotein (β=-0.03, P=0.031) mediated the causal association between WHR and DR. **Conclusion** Obesity has a positive causal association with DR, with BMI's association with DR mediated by isoleucine, glycoprotein, pyruvate, and the ratio of dienes to double bonds, and WHR's association with DR mediated by isoleucine and glycoprotein. Non-lipid metabolic products play a mediating role between obesity and DR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Obesity; Metabolomics; Non-lipid metabolites; Body mass index, Waist-to-hip ratio; Mendelian randomization analysis

糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）是糖尿病常见并发症之一，也是导致全球范围内工作年龄段人群视力丧失的主要原因[1]。据统计，2020 年全球 DR 患者数量超过 1 亿，DR 正在成为全球公共卫生问题；国际糖尿病地图研究预测，2045 年我国糖尿病患者数量将达 1.74 亿[2]。以是否有从视网膜发出的异常新生血管为判断标准，DR 主要分为增殖性糖尿病视网膜病变（proliferative diabetic retinopathy，PDR）和非增殖性糖尿病视网膜病变（non proliferative diabetic retinopathy，NPDR）。

肥胖是一种常见的内分泌与代谢性疾病，与 DR 相关[3-4]，并可通过多种途径影响 DR 的发生和发展，但目前研究多聚焦于肥胖通过脂质代谢途径介导而影响 DR，关于肥胖通过非脂质代谢途径介导而影响 DR 的研究报道较少见。此外，现有观察性研究并不能建立时间关系和因果关联，且潜在混杂因素也可能导致研究结果产生偏倚[5]，有必要进一步探讨肥胖与 DR 间是否存在因果关联，以及因果关联是否直接或间接通过非脂质代谢物介导。

孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）是一种遗传流行病学方法，其使用遗传变异估计暴露与结局间的因果关系，可用于估计直接效应、间接效应及中介比例[6]。与传统非工具变量中介分析方法不同，MR 分析可以改善暴露因素、中介因素与结局之间的混杂及测量误差造成的偏倚[7]。本研究通过两样本 MR 分析探究肥胖对 DR 的影响，并通过两步孟德尔随机化（two step MR，TSMR）分析探究非脂质代谢物在肥胖与 DR 间的中介作用，以期为进一步揭示 DR 的发病机制等提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究完成时间为 2023 年 8 月。

MR 分析中的工具变量必须满足关联性、独立性、排他性 3 个核心假设，其中关联性指工具变量与暴露因素强关联，独立性指工具变量与影响暴露、和结局关联的其他混杂因素相互独立，排他性指工具变量只能通过暴露因素影响结局，不能与结局有直接或间接关联（图 1）。本研究以体质指数（body mass index，BMI）、腰臀比（waist-to-hip ratio，WHR）为暴露因素，DR 及其两种分型为结局，进行两样本 MR 分析；靶向核磁共振波谱（nuclear magnetic resonance，NMR）代谢组学中共含有 123 个代谢物的全基因组关联数据（genome-wide association study，GWAS），其中脂质代谢物 102 种，非脂质代谢物 21 种。21 种非脂质代谢物包含 9 种氨基酸（异亮氨酸、缬氨酸、组氨酸、肌氨酸、酪氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、亮氨酸、丙氨酸），5 种蛋白质（白蛋白、糖蛋白、载脂蛋白 B、载脂蛋白 A1、糖蛋白乙酰化物），3 种碳水化合物（丙酮酸、乳酸、葡萄糖），1 种能量（柠檬酸），1 种酮酸（乙酰乙酸），2 种代谢物比例（每个双键的平均亚甲基数目、双烯基与双键的比率）。本研究选择上述 21 种非脂质代谢物为中介因素进行 TSMR 分析，以探究非脂质代谢物在肥胖与 DR 间的中介作用。

1.2 数据来源

BMI、WHR 的 GWAS 参考 PULIT 等[8]研究，非脂质代谢物的 GWAS 参考 KETTUNEN 等[9]研究，DR 及其分型的 GWAS 来源于芬兰生物银行（FinnGen）；上述 GWAS 均源自欧裔人群，其基本信息见表 1。

混杂因素
假设Ⅱ
工具变量
假设Ⅰ
暴露因素
结局
假设Ⅲ

图 1　两样本孟德尔随机化假设示意图
Figure 1　Diagram of the two-sample Mendelian randomization assumption

表 1　纳入研究性状的 GWAS 的基本信息
Table 1　General information of GWAS for traits included in the study

研究性状	Pubmed ID/ 数据来源	样本量（例）	可用 SNP 位点数量（个）
暴露因素			
BMI	30239722	806 834	312
WHR		697 734	209
中介因素			
非脂质代谢物	27005778	12 134~24 923	155
结局			
DR	FinnGen	5988/314042（实验 / 对照）	—
PDR		2222/314042（实验 / 对照）	—
NPDR		3446/314042（实验 / 对照）	—

注：GWAS= 全基因组关联数据，BMI= 体质指数，WHR= 腰臀比，DR= 糖尿病视网膜病变，PDR= 增殖性糖尿病视网膜病变，NPDR= 非增殖性糖尿病视网膜病变；FinnGen= 芬兰生物银行；SNP= 单核苷酸多态性，可用 SNP 位点数量表示去除连锁不平衡后纳入的 SNP 位点数量；—表示不适用。

1.3　数据整理

从 PubMed、IEU OpenGWAS project（mrcieu.ac.uk）检索所需 GWAS[8-10]，在全基因组显著水平上获得与 BMI、WHR、21 种非脂质代谢物相关的单核苷酸多态性（SNP）位点（$P<5\times10^{-8}$）并作为工具变量。使用欧洲千人基因组项目全基因信息作为参考以评估 SNP 位点之间的连锁不平衡（Linkage disequilibrium，LD），筛选独立 SNP（$R^2<0.001$，距离 >10 000 kb）并作为工具变量。为保证纳入的 SNP 位点仅通过暴露因素与结局关联，使用 PhenoScanner 数据库对每个 SNP 位点进行筛查，并通过计算 F 值进一步验证关联性假设，评估选择的工具变量是否存在弱工具变量偏倚。F 值计算公式如下：

$$F=(N-2)\times\frac{R^2}{1-R^2}$$ 公式（1）

$$R^2=\frac{2\times\beta^2\times EAF\times(1-EAF)}{2\times\beta^2\times EAF\times(1-EAF)+2\times SE^2\times N\times EAF\times(1-EAF)}$$ 公式（2）

其中 N 为暴露样本量，R^2 为工具变量解释的暴露因素变异比例，β 为等位基因的效应值，EAF 为效应等位基因频率；单个 SNP 点的 F 值计算公式如下：

$$F=\frac{\beta^2}{SE^2}$$ 公式（3）

其中 SE 为标准误。

1.4　统计学方法

采用逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）作为主要分析方法，MR Egger 回归法[11]、加权中位数法（weighted median）[12]、加权模式法（weighted mode）[13]、稳健的调整曲线评分法（MR-RAPS）[14]作为补充分析方法，评估暴露因素与结局间的因果关联。IVW 的特点是回归时不考虑截距项的存在且用结局方差的倒数作为权重进行拟合，当所纳入的 SNP 位点均为有效工具变量时，则该方法将提供最准确的结果[15-16]。

通过异质性检验和多效性检验进行敏感性分析。对符合 3 个假设的 SNP 位点进行 Cochran's Q 检验，以评估个体遗传变异之间的异质性；使用 MR Egger 截距法检查是否由于存在水平多效性而违反 MR 假设；采用留一法检验敏感性，以推断最终 SNP 位点的任意一个是否为离群值；通过观察漏斗图中的不对称性来检查结果稳定性；以 MR PRESSO 法识别离群值，评估离群值对结果的影响。

上述统计分析基于 R 4.2.3 软件“MendelianRandomization”“TwoSampleMR”“MRPRESSO”软件包实现。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　工具变量的筛选

去除 LD（$R^2<0.001$）后共确定了 312 个与 BMI 显著相关的 SNP 位点，209 个与 WHR 显著相关的 SNP 位点（$P<5\times10^{-8}$）。所有 SNP 位点的 F 值 >10，表明所有 SNP 位点是强工具变量；在 DR 及其分型的 GWAS 中，共有 18 个 SNP 位点因未检索到而被删除，包括 6 个与 BMI 相关的 SNP 位点，6 个与 WHR 相关的 SNP 位点，1 个与缬氨酸相关的 SNP 位点，1 个与肌氨酸相关的 SNP 位点，2 个与酪氨酸相关的 SNP 位点，1 个与苯丙氨酸相关的 SNP 位点，1 个与载脂蛋白 A1 相关的 SNP 位点。此外，后续 MR 分析中还去除了 20 个回文 SNP 位点。

2.2　BMI、WHR 对 DR 的影响

最终纳入 293 个 SNP 位点作为工具变量进行 BMI 与 DR 及 PDR、NPDR 的 MR 分析，纳入 196 个 SNP 位点作为工具变量进行 WHR 与 DR 及 PDR、NPDR 的 MR 分析。

IVW 分析结果显示，BMI 增大与 DR（OR=1.78，$P=5.3\times10^{-12}$）及 PDR（OR=1.30，$P=5.7\times10^{-5}$）、NPDR（OR=1.81，$P=9.4\times10^{-11}$）发病风险升高有关；WHR 增大与 DR（OR=1.91，$P=1.3\times10^{-10}$）及 PDR（OR=1.51，$P=8.1\times10^{-8}$）、NPDR（OR=1.78，$P=2.6\times10^{-6}$）发病风险升高有关（图 2、表 2）。

Cochran's Q 检验结果显示，BMI 与 DR（Q=410.08，P<0.001）、PDR（Q=343.94，P=0.02）之间，WHR 与 DR（Q=264.93，P<0.001）、NPDR（Q=231.17，P=0.04）之间均存在异质性，因此采用随机效应 IVW 模型。MR Egger 回归法的截距项均未发现水平多效性（表 3）。MR PRESSO 法分析结果显示，DR 的 GWAS 中可能存在 BMI、WHR 的多效性 SNP 位点，PDR 的 GWAS 中可能存在 BMI 的多效性 SNP 位点，但在校正离群值后分析结果并未改变（表 3~4）。留一法分析结果显示，依次剔除单个 SNP 位点后的 IVW 分析结果与纳入全部 SNP 位点的 IVW 分析结果基本一致，即检测到的估计效应不依赖于特定 SNP 位点。

表 2 BMI、WHR 对 DR 影响的 MR 分析结果

Table 2 MR analysis results of impact of BMI and WHR on diabetic retinopathy

暴露因素	结局	分析方法	*OR*（95%*CI*）	*SE*	*P* 值
BMI	DR	IVW	1.78（1.51~2.09）	0.08	5.3E−12
		weighted median	2.00（1.57~2.54）	0.12	1.6E−08
		MR Egger 回归法	2.23（1.50~3.31）	0.20	9.2E−05
		weighted mode	2.23（1.35~3.68）	0.26	1.9E−03
		MR RAPS	1.76（1.54~2.02）	0.07	2.2E−16
WHR		IVW	1.91（1.57~2.33）	0.10	1.3E−10
		weighted median	1.72（1.30~2.26）	0.14	1.2E−04
		MR Egger 回归法	1.30（0.78~2.15）	0.26	0.315
		weighted mode	1.55（0.98~2.46）	0.24	0.065
		MR RAPS	1.93（1.63~2.29）	0.09	2.2E−14
BMI	PDR	IVW	1.30（1.14~1.47）	0.06	5.7E−05
		weighted median	1.13（0.89~1.43）	0.12	0.308
		MR Egger 回归法	1.40（1.03~1.90）	0.16	0.034
		weighted mode	1.00（0.71~1.40）	0.17	0.978
		MR RAPS	1.30（1.16~1.46）	0.06	7.5E−06
WHR		IVW	1.51（1.30~1.76）	0.08	8.1E−08
		weighted median	1.66（1.29~2.13）	0.13	6.9E−05
		MR Egger 回归法	1.53（1.04~2.26）	0.20	0.034
		weighted mode	1.67（1.20~2.33）	0.17	2.7E−03
		MR RAPS	1.49（1.29~1.72）	0.07	4.2E−08
BMI	NPDR	IVW	1.81（1.52~2.17）	0.09	9.4E−11
		weighted median	2.38（1.69~3.36）	0.18	7.3E−07
		MR Egger 回归法	2.12（1.34~3.38）	0.24	1.6E−03
		weighted mode	2.46（1.49~4.08）	0.26	5.3E−04
		MR RAPS	1.80（1.51~2.15）	0.09	9.5E−11
WHR		IVW	1.78（1.40~2.27）	0.12	2.6E−06
		weighted median	1.44（0.99~2.10）	0.19	0.060
		MR Egger 回归法	1.29（0.69~2.39）	0.32	0.426
		weighted mode	1.30（0.68~2.49）	0.33	0.435
		MR RAPS	1.76（1.41~2.20）	0.11	5.2E−07

注：MR= 孟德尔随机化，IVW= 逆方差加权法，weighted median= 加权中位数法，weighted mode= 加权模式法，MR-RAPS= 稳健的调整曲线评分法

2.3 非脂质代谢物对 DR 的影响

Wald 比值（Wald ratio）分析结果显示，异亮氨酸（OR=0.62，P=0.039）、丙酮酸（OR=0.60，P=0.039）降低与 DR 发病风险升高有关。

IVW 分析结果显示，白蛋白降低与 DR（OR=0.65，P=0.002）、PDR（OR=0.66，P<0.001）、NPDR（OR=0.70，P=0.049）发病风险升高有关；糖蛋白降低与 DR（OR=0.92，P=0.002）、NPDR（OR=0.92，P=0.02）发病风险升高有关；双烯基与双键的比率降低与 DR（OR=0.93，P=0.048）发病风险升高有关（图 3、表 5）。

根据 Cochran's Q 检验结果，针对具有异质性的数据（P<0.05）采用随机效应 IVW 模型进行分析。MR Egger 截距法结果显示，非脂质代谢物对 DR、PDR、NPDR 影响的 MR 分析结果不存在水平多效性（表 6）。MR PRESSO 法分析结果显示，DR 的 GWAS 中可能存在载脂蛋白 B 和糖蛋白乙酰化物的多效性 SNP 位点，PDR 的 GWAS 中可能存在载脂蛋白 A1 和糖蛋白乙酰化物的多效性 SNP 位点，但去除离群值后 MR 分析结果未改变（表 7）。留一法分析结果显示，逐步剔除各 SNP 位点后，未发现工具变量中具有对结果强影响的 SNP 位点。

表 3 BMI、WHR 对 DR 影响的 MR 分析结果的异质性和多效性检验结果

Table 3 Heterogeneity and pleiotropy test for MR analysis results of impact of BMI and WHR on diabetic retinopathy

暴露因素	结局	Cochran's Q 检验		MR Egger 截距法		MR PRESSO 法	
		Q 值	*P* 值	截距	*P* 值	*RSSobsa*	*P* 值
BMI	DR	410.08	<0.001	−0.004	0.220	413.54	<0.001
	PDR	343.94	0.018	−0.002	0.340	347.08	0.017
	NPDR	325.97	0.083	−0.003	0.468	328.23	0.088
WHR	DR	264.93	<0.001	0.007	0.104	268.55	<0.001
	PDR	217.56	0.128	0.003	0.947	219.72	0.132
	NPDR	231.17	0.039	0.006	0.264	238.89	0.050

注：[a] 表示 RSSobs 为 MR PRESSO 全局检验结果。

表 4 经 MR PRESSO 法校正离群值后 BMI、WHR 对 DR 影响的 MR 分析结果

Table 4 Corrected MR analysis results of impact of BMI and WHR on diabetic retinopathy by MR PRESSO

暴露因素	结局	MR 分析	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
BMI	DR	原始值	1.78（1.51~2.09）	3.3E−11
		校正值	1.81（1.55~2.12）	1.4E−12
	PDR	原始值	1.30（1.14~1.47）	7.3E−05
		校正值	NA	NA
WHR	DR	原始值	1.91（1.57~2.33）	9.8E−10
		校正值	1.92（1.59~2.32）	1.6E−10

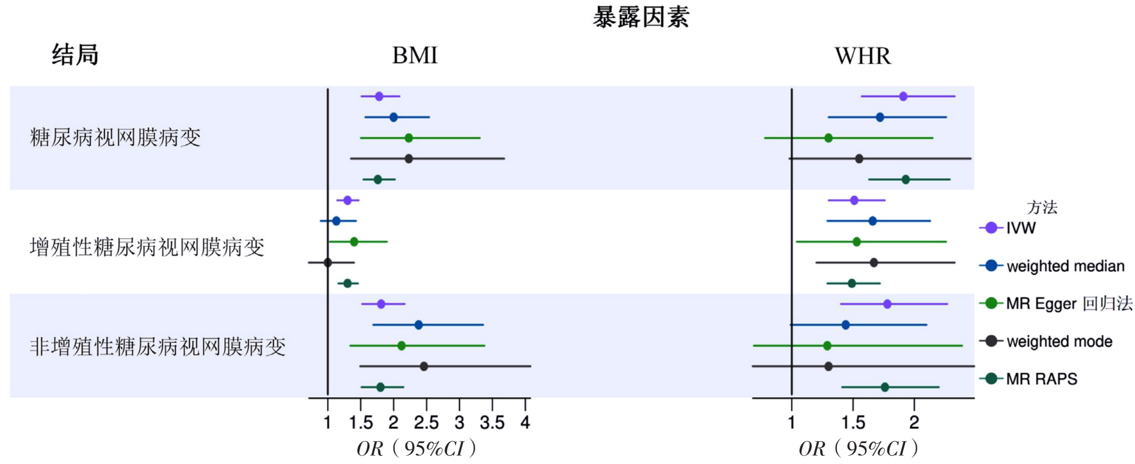
注：NA 表示无此数据。

2.4 BMI、WHR 对非脂质代谢物的影响

IVW 分析结果显示，BMI 与异亮氨酸（*OR*=1.21，*P*=1.0E-8）、糖蛋白（*OR*=1.33，*P*=3.2E-14）、丙酮酸（*OR*=1.08，*P*=0.03）呈正向因果关联，与白蛋白（*OR*=0.93，*P*=0.04）、双烯基与双键的比率（*OR*=0.82，*P*=2.8E-5）呈负向因果关联；WHR 与异亮氨酸（*OR*=1.34，*P*=3.4E-8）、糖蛋白（*OR*=1.26，*P*=1.2E-4）呈正向因果关联（图 4、表 8、表 9）。

2.5 非脂质代谢物在肥胖与 DR 间的中介作用

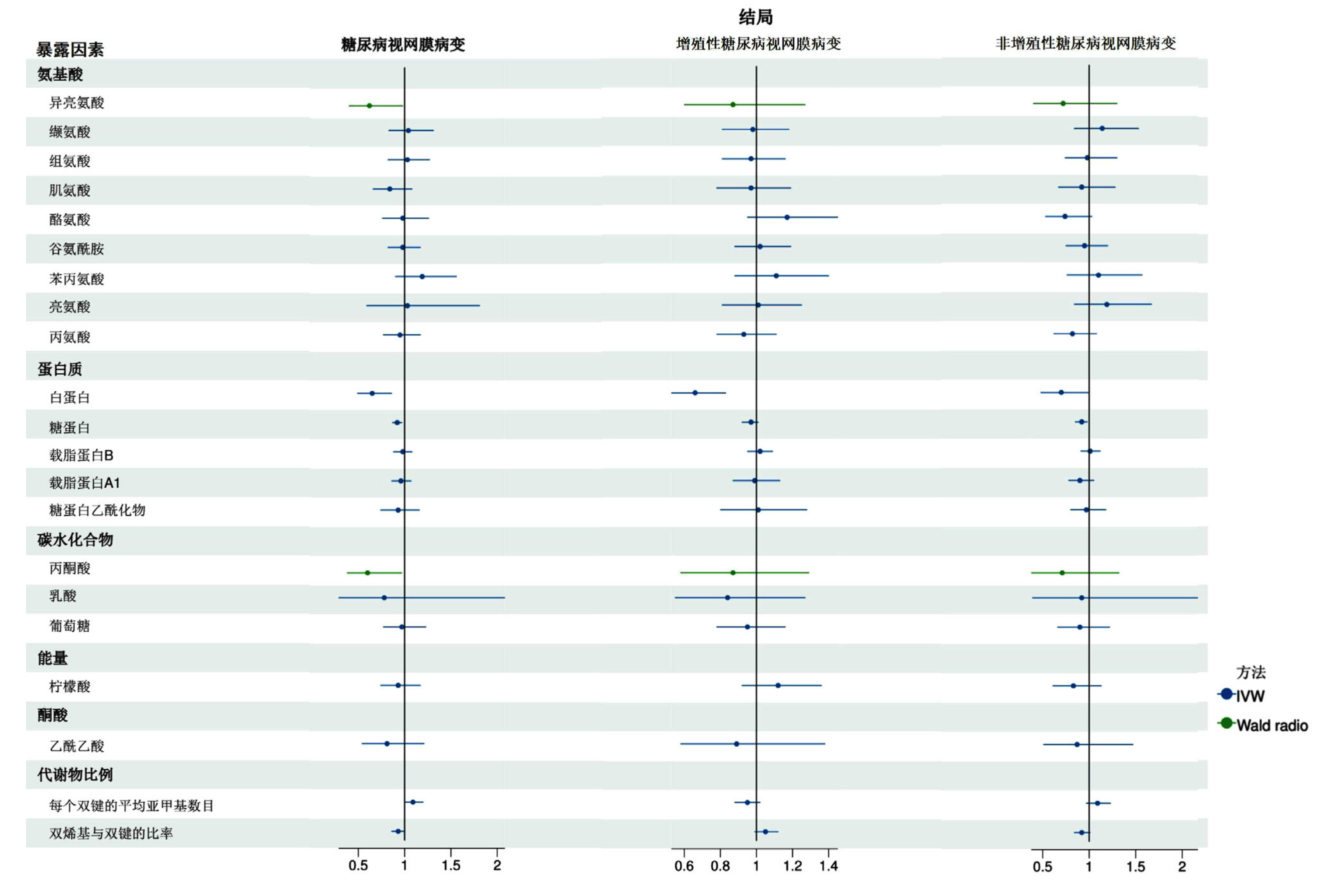
由于异亮氨酸、糖蛋白、白蛋白、丙酮酸、双



注：MR= 孟德尔随机化，BMI= 体质指数，WHR= 腰臀比，IVW= 逆方差加权法，weighted median= 加权中位数法，weighted mode= 加权模式法，MR-RAPS= 稳健的调整曲线评分法

图 2 BMI、WHR 对 DR 影响的 MR 分析结果的森林图

Figure 2 Forest plot for MR analysis results of impact of BMI and WHR on diabetic retinopathy



注：Wald ratio=Wald 比值

图 3 非脂质代谢物对 DR 影响的 MR 分析结果的森林图

Figure 3 Forest plot for MR analysis results of impact of nonlipid metabolites on diabetic retinopathy



表 5 非脂质代谢物对 DR 影响的 MR 分析结果

Table 5 MR analysis results of impact of nonlipid metabolites on diabetic retinopathy

暴露因素	结局	分析方法	*OR*（95%*CI*）	*SE*	*P* 值
氨基酸					
异亮氨酸	DR	Wald ratio	0.62（0.40~0.98）	0.23	0.039
蛋白质					
白蛋白	DR	IVW	0.65（0.49~0.86）	0.14	0.002
		weighted median	0.63（0.50~0.87）	0.16	0.005
		MR Egger 回归法	0.59（0.21~1.66）	0.53	0.499
		weighted mode	0.63（0.43~0.92）	0.20	0.011
		MR RAPS	0.65（0.49~0.87）	0.15	0.004
	PDR	IVW	0.66（0.53~0.83）	0.12	<0.001
		weighted median	0.70（0.53~0.93）	0.14	0.013
		MR Egger 回归法	0.41（0.18~0.97）	0.43	0.291
		weighted mode	0.76（0.53~1.10）	0.19	0.287
		MR RAPS	0.66（0.52~0.85）	0.12	<0.001
	NPDR	IVW	0.70（0.48~0.99）	0.18	0.049
		weighted median	0.76（0.49~1.18）	0.23	0.220
		MR Egger 回归法	1.07（0.27~4.16）	0.70	0.942
		weighted mode	0.78（0.48~1.27）	0.25	0.417
		MR RAPS	0.69（0.48~1.01）	0.19	0.057
糖蛋白	DR	IVW	0.92（0.87~0.97）	0.03	0.002
		weighted median	0.93（0.87~1.01）	0.04	0.076
		MR Egger 回归法	0.93（0.84~1.02）	0.05	0.129
		weighted mode	0.94（0.87~1.02）	0.04	0.149
		MR RAPS	0.92（0.87~0.97）	0.03	0.003
	NPDR	IVW	0.92（0.85~0.98）	0.04	0.023
		weighted median	0.93（0.84~1.03）	0.05	0.142
		MR Egger 回归法	0.96（0.85~1.09）	0.06	0.522
		weighted mode	0.92（0.84~1.02）	0.05	0.137
		MR RAPS	0.92（0.85~0.99）	0.04	0.024
碳水化合物					
丙酮酸	DR	Wald ratio	0.60（0.38~0.97）	0.24	0.039
代谢物比例					
双烯基与双键的比率	DR	IVW	0.93（0.86~0.99）	0.03	0.048
		weighted median	0.96（0.88~1.05）	0.05	0.357
		MR Egger 回归法	0.94（0.81~1.09）	0.07	0.434
		weighted mode	0.96（0.88~1.05）	0.04	0.391
		MR RAPS	0.93（0.86~0.99）	0.04	0.049

注：Wald ratio=Wald 比值

烯基与双键的比率受到 BMI 影响，异亮氨酸、糖蛋白受到 WHR 影响，且均与 DR 存在因果关联，因此将 BMI、WHR 对潜在介质的因果关联和在 BMI、WHR 控制下介质对 DR 的直接因果关联相乘，以估计其中介作用。TSMR 分析结果显示，异亮氨酸（β=-0.16，*P*=0.019）、糖蛋白（β=-0.05，*P*=0.029）、丙酮酸（β=-0.07，*P*=0.027）、双烯基与双键的比率（β=0.02，*P*=0.036）介导 BMI 与 DR 间的因果关联，

表 6 非脂质代谢物对 DR 影响的 MR 分析结果的异质性和多效性检验结果

Table 6 Heterogeneity and pleiotropy test for MR analysis results of impact of nonlipid metabolites on diabetic retinopathy

暴露因素	结局	Cochran′s *Q* 检验		MR Egger 截距法		MR-PRESSO 法	
		Q 值	*P* 值	截距	*P* 值	RSSobs	*P* 值
氨基酸							
异亮氨酸	DR	—	—	—	—	—	—
	PDR	—	—	—	—	—	—
	NPDR	—	—	—	—	—	—
缬氨酸	DR	2.60	0.458	-0.092	0.255	4.88	0.508
	PDR	0.62	0.891	-0.021	0.718	0.87	0.921
	NPDR	3.62	0.306	-0.123	0.250	5.68	0.416
组氨酸	DR	6.59	0.159	0.050	0.487	10.01	0.210
	PDR	2.69	0.611	-0.011	0.793	4.26	0.620
	NPDR	2.76	0.599	0.002	0.978	4.53	0.600
肌氨酸	DR	1.82	0.769	-0.019	0.741	3.12	0.757
	PDR	2.71	0.608	-0.005	0.915	4.40	0.616
	NPDR	2.43	0.657	-0.062	0.426	3.64	0.686
酪氨酸	DR	5.39	0.146	0.052	0.254	9.91	0.238
	PDR	4.62	0.202	0.040	0.264	7.72	0.296
	NPDR	1.84	0.607	0.028	0.546	3.05	0.656
谷氨酰胺	DR	8.83	0.066	0.050	0.092	27.08	0.295
	PDR	2.96	0.564	0.010	0.594	4.56	0.646
	NPDR	2.59	0.629	0.021	0.482	4.45	0.670
苯丙氨酸	DR	4.60	0.100	-0.045	0.569	—	—
	PDR	4.98	0.083	-0.057	0.293	—	—
	NPDR	4.04	0.132	-0.080	0.318	—	—
亮氨酸	DR	9.23	0.010	-0.089	0.773	—	—
	PDR	1.18	0.555	-0.020	0.828	—	—
	NPDR	4.02	0.134	-0.12	0.616	—	—
丙氨酸	DR	6.38	0.271	0.039	0.439	11.22	0.256
	PDR	3.28	0.658	0.023	0.516	4.46	0.696
	NPDR	1.10	0.954	0.023	0.676	1.53	0.958
蛋白质							
白蛋白	DR	0.15	0.930	0.019	0.878	—	—
	PDR	1.48	0.478	0.092	0.461	—	—
	NPDR	1.16	0.559	-0.082	0.639	—	—
糖蛋白	DR	25.75	0.477	-0.002	0.818	27.35	0.521
	PDR	30.72	0.239	-0.007	0.427	37.71	0.208
	NPDR	13.54	0.979	-0.010	0.391	14.21	0.983
载脂蛋白 B	DR	40.52	0.019	-0.014	0.286	44.37	0.020
	PDR	31.16	0.149	0.001	0.896	33.94	0.152
	NPDR	28.42	0.243	-0.009	0.541	30.65	0.252
载脂蛋白 A1	DR	11.19	0.427	0.007	0.780	12.46	0.489
	PDR	21.98	0.025	0.020	0.457	25.67	0.036
	NPDR	7.98	0.715	0.009	0.744	9.21	0.759
糖蛋白乙酰化物	DR	18.41	0.018	-0.070	0.119	22.60	0.030
	PDR	28.87	<0.001	-0.014	0.780	35.32	0.001
	NPDR	15.38	0.052	-0.052	0.355	19.07	0.068

（续表 6）

暴露因素	结局	Cochran's Q 检验		MR Egger 截距法		MR-PRESSO 法	
		Q 值	P 值	截距	P 值	RSSobs	P 值
碳水化合物							
丙酮酸	DR	—	—	—	—	—	—
	PDR	—	—	—	—	—	—
	NPDR	—	—	—	—	—	—
乳酸	DR	3.95	0.047	—	—	—	—
	PDR	0.02	0.894	—	—	—	—
	NPDR	1.76	0.185	—	—	—	—
葡萄糖	DR	2.59	0.459	0.016	0.765	5.06	0.507
	PDR	0.50	0.918	-0.019	0.651	1.40	0.868
	NPDR	0.74	0.864	0.039	0.559	0.88	0.916
能量							
柠檬酸	DR	6.25	0.181	0.018	0.845	10.83	0.229
	PDR	2.82	0.588	-0.005	0.932	4.99	0.574
	NPDR	6.32	0.176	-0.011	0.927	9.61	0.243
酮酸							
乙酰乙酸	DR	3.32	0.068	—	—	—	—
	PDR	1.62	0.203	—	—	—	—
	NPDR	1.96	0.162	—	—	—	—
代谢物比例							
每个双键的平均亚甲基数目	DR	14.65	0.101	0.006	0.792	18.03	0.196
	PDR	4.93	0.841	-0.008	0.596	5.63	0.878
	NPDR	8.70	0.465	-0.002	0.915	9.91	0.572
双烯基与双键的比率	DR	11.37	0.497	-0.003	0.841	13.66	0.539
	PDR	7.37	0.832	0.010	0.394	9.11	0.827
	NPDR	7.25	0.841	-0.008	0.683	9.09	0.834

注：—表示不适用。

异亮氨酸（β=-0.21，P=7.2E-04）、糖蛋白（β=-0.03，P=0.031）介导 WHR 与 DR 间的因果关联；糖蛋白（β=-0.04，P=0.032）介导 BMI 与 NPDR 间的因果关联（表 10）。

表 7 经 MR PRESSO 法校正离群值后非脂质代谢物对 DR 影响的 MR 分析结果

Table 7 Corrected MR analysis results of impact of nonlipid metabolites on diabetic retinopathy by MR PRESSO

暴露	结局	MR 分析	OR（95% CI）	P 值
载脂蛋白 B	DR	原始值	0.98（0.88~1.08）	0.660
		校正值	NA	NA
载脂蛋白 A1	PDR	原始值	0.99（0.87~1.23）	0.890
		校正值	0.96（0.87~1.05）	0.370
糖蛋白乙酰化物	DR	原始值	0.93（0.74~1.16）	0.540
		校正值	NA	NA
	PDR	原始值	1.01（0.80~1.28）	0.940
		校正值	1.02（0.87~1.21）	0.800

注：NA 表示无此数据。

3 讨论

DR 主要表现为血管通透性增加、糖尿病性黄斑水肿和/或增殖性病变[17]，多与肥胖、脂质代谢异常、血糖过高等有关，是导致成年人失明及视力障碍的主要原因[18-20]。LIU 等[21]通过 MR 分析发现，肠道微生物群与 DR 之间存在潜在因果关系，为 DR 的防治提供了新思路；SOBRIN 等[22]通过 MR 分析发现，血脂指标（高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇、三酰甘油）紊乱与 DR 之间并无因果关联，这与既往观察性研究结果[23-25]相悖，提示既往观察性研究所得的血脂指标（高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇、三酰甘油）紊乱与 DR 之间的关联可能为非因果关联，还需进一步研究、验证。

柳怡莹等[24]通过一项回顾性研究发现，内脏脂肪面积与 DR 的发生相关，内脏脂肪面积增大是 DR 的危险因素之一；郑锦标等[25]研究认为，吸烟、饮酒、肥胖、血脂异常等是造成糖尿病及 DR 的常见原因；但一项横断面研究结果显示，BMI 增高与 DR 的发生呈负相

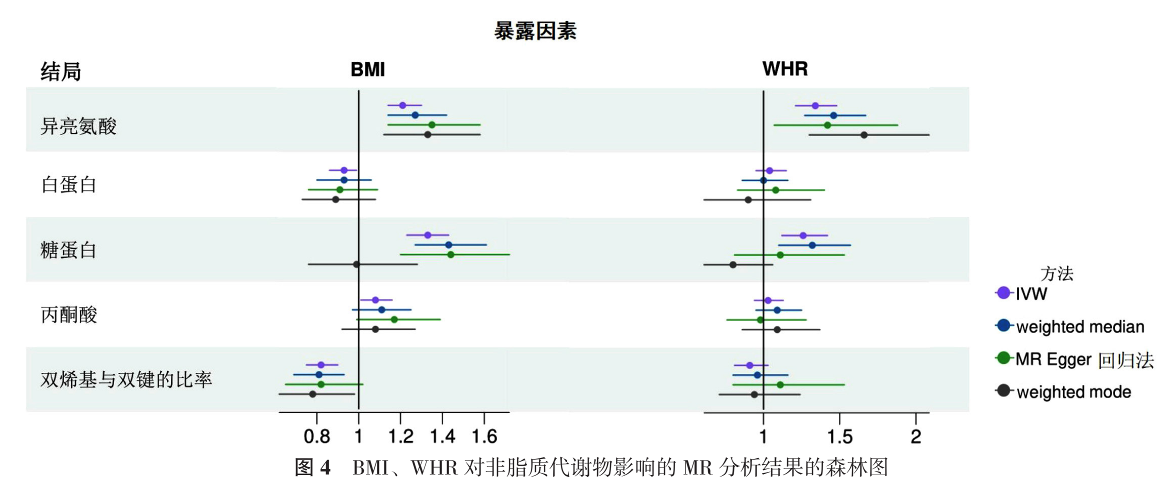


图 4 BMI、WHR 对非脂质代谢物影响的 MR 分析结果的森林图

Figure 4 Forest plot for MR analysis results of impact of BMI and WHR on nonlipid metabolites

表 8 BMI、WHR 对非脂质代谢物影响的 MR 分析结果
Table 8 MR analysis results of impact of BMI and WHR on nonlipid metabolites

暴露因素	结局	分析方法	*OR*（95%*CI*）	*SE*	*P* 值
BMI	异亮氨酸	IVW	1.21（1.14~1.30）	0.03	1.0E-08
		weighted Median	1.27（1.14~1.42）	0.06	1.5E-05
		MR Egger 回归法	1.35（1.14~1.58）	0.08	3.9E-04
		weighted mode	1.33（1.12~1.58）	0.09	1.4E-03
		MR-RAPS	1.22（1.16~1.28）	0.03	3.4E-11
	白蛋白	IVW	0.93（0.86~0.99）	0.04	0.041
		weighted Median	0.93（0.80~1.06）	0.07	0.278
		MR Egger 回归法	0.91（0.76~1.09）	0.09	0.300
		weighted mode	0.89（0.73~1.08）	0.10	0.243
		MR-RAPS	0.93（0.88~0.96）	0.03	0.016
	糖蛋白	IVW	1.33（1.23~1.43）	0.04	3.2E-14
		weighted Median	1.43（1.27~1.61）	0.06	5.8E-09
		MR Egger 回归法	1.44（1.20~1.72）	0.09	9.5E-05
		weighted mode	0.99（0.76~1.28）	0.09	0.912
		MR-RAPS	1.32（1.24~1.40）	0.04	3.9E-12
	丙酮酸	IVW	1.08（1.01~1.16）	0.04	0.031
		weighted Median	1.11（0.97~1.25）	0.07	0.117
		MR Egger 回归法	1.17（0.99~1.39）	0.08	0.064
		weighted mode	1.08（0.92~1.27）	0.08	0.350
		MR-RAPS	1.08（1.01~1.15）	0.03	0.010
	双烯基与双键的比率	IVW	0.82（0.75~0.90）	0.05	2.8E-05
		weighted Median	0.81（0.69~0.93）	0.07	4.3E-03
		MR Egger 回归法	0.82（0.65~1.02）	0.11	0.081
		weighted mode	0.78（0.62~0.98）	0.11	0.028
		MR-RAPS	0.82（0.77~0.88）	0.03	3.7E-11
WHR	异亮氨酸	IVW	1.34（1.21~1.48）	0.05	3.4E-08
		weighted Median	1.46（1.27~1.67）	0.07	1.4E-07
		MR Egger 回归法	1.42（1.07~1.88）	0.15	0.022
		weighted mode	1.66（1.30~2.12）	0.13	7.3E-05
		MR-RAPS	1.36（1.24~1.47）	0.05	7.7E-10
	白蛋白	IVW	1.04（0.95~1.15）	0.05	0.398
		weighted Median	1.00（0.86~1.16）	0.04	0.970
		MR Egger 回归法	1.08（0.83~1.40）	0.13	0.547
		weighted mode	0.90（0.61~1.31）	0.19	0.582
		MR-RAPS	1.04（0.96~1.15）	0.04	0.327
	糖蛋白	IVW	1.26（1.12~1.42）	0.06	1.2E-04
		weighted Median	1.32（1.10~1.57）	0.09	2.8E-03
		MR Egger 回归法	1.11（0.81~1.53）	0.16	0.502
		weighted mode	0.80（0.61~1.06）	0.15	0.123
		MR-RAPS	1.26（1.14~1.40）	0.05	3.8E-06
	丙酮酸	IVW	1.03（0.94~1.13）	0.05	0.517
		weighted Median	1.09（0.95~1.25）	0.07	0.203
		MR Egger 回归法	0.98（0.76~1.28）	0.17	0.906
		weighted mode	1.09（0.86~1.37）	0.12	0.473
		MR-RAPS	1.03（0.95~1.11）	0.04	0.460
	双烯基与双键的比率	IVW	0.91（0.81~1.03）	0.06	0.130
		weighted Median	0.96（0.80~1.16）	0.11	0.710
		MR Egger 回归法	1.11（0.80~1.53）	0.17	0.541
		weighted mode	0.94（0.71~1.24）	0.14	0.656
		MR-RAPS	0.92（0.84~1.01）	0.05	0.095

表 9 BMI、WHR 对非脂质代谢物影响的 MR 分析结果的异质性和多效性检验结果
Table 9 Heterogeneity and pleiotropy test for MR analysis results of impact of BMI and WHR on nonlipid metabolites

暴露因素	结局	Cochran's *Q* 检验		MR Egger 回归法	
		Q 值	*P* 值	截距	*P* 值
BMI	异亮氨酸	312.75	0.460	−0.002	0.170
	白蛋白	286.38	0.840	0.0004	0.790
	糖蛋白	307.72	0.540	−0.002	0.340
	丙酮酸	329.34	0.230	−0.0016	0.280
	双烯基与双键的比率	334.75	0.170	0.0001	0.950
WHR	异亮氨酸	316.56	<0.001	−0.001	0.650
	白蛋白	223.83	0.210	−0.0007	0.760
	糖蛋白	340.36	<0.001	0.002	0.420
	丙酮酸	265.59	<0.001	0.0009	0.710
	双烯基与双键的比率	247.40	0.030	−0.004	0.200

关，较高的 BMI 似乎对 DR 具有保护作用[26]。本研究利用目前公开发表的 GWAS，基于代谢组学与 MR 分析探究非脂质代谢物在肥胖与 DR 的中介作用，结果显示，BMI、WHR 增大均与 DR、PDR、NPDR 发病风险升高有关，提示肥胖是 DR 的危险因素。

氨基酸作为糖尿病代谢网络中的重要物质，与糖尿病及其众多并发症的发生发展密切相关[27]。张艳等[28]研究发现，DR 大鼠血清支链氨基酸异亮氨酸浓度升高；本研究结果显示，异亮氨酸升高与 DR 发病风险升高有关，与既往研究结果一致。一项横断面研究结果显示，DR 患者分泌性糖蛋白水平明显降低[29]，提示分泌性糖蛋白可能与 DR 的发生发展有关；本研究结果显示，糖蛋白降低与 DR、NPDR 发病风险升高有关，与既往研究结果一致。

白蛋白在维持体内平衡中具有重要作用，是人体血浆中最重要的蛋白质，肝脏合成功能受损、丢失增加或慢性炎症等状下白蛋白明显水平降低，因此白蛋白水平降低是多种疾病预后不良的预测指标。WANG 等 [30] 通过一项横断面研究发现，血清白蛋白水平升高与 2 型糖尿病患者 DR 发生风险升高呈负相关。此外，慢性炎症和氧化应激均可能是导致 DR 的发生发展，这一方面可能是因为慢性炎症增加了毛细血管通透性，继而导致白蛋白渗出增多，血清白蛋白水平升高，另一方面是因为炎症损伤导致白蛋白降解速率增快，进而导致全身白蛋白总量降低。本研究结果显示，白蛋白降低与 DR、PDR、NPDR 发病风险升高有关，与既往研究结果一致。

HAINES 等[31]研究发现，DR 患者玻璃体内丙酮酸水平降低，但 XIA 等[32]进行的一项观察性研究发现，DR 患者眼内液、血液样本等丙氨酸水平相较老年性黄斑变性和早产儿视网膜变性患者升高，提示可能成为 DR 的标志物。本研究结果显示，丙酮酸降低与 DR 发

表 10 非脂质代谢物在肥胖与 DR 间中介作用的 TSMR 分析结果

Table 10 Two step MR analysis results of mediating effect of nonlipid metabolites between obesity and diabetic retinopathy

暴露因素	结局	中介因素	直接作用			中介作用		
			β	95%*CI*	*P* 值	*β*	95%*CI*	*P* 值
BMI	DR	异亮氨酸	0.81	—	—	-0.16	（-0.26~-0.05）	0.019
		糖蛋白	0.72	—	—	-0.05	（-0.06~-0.02）	0.029
		白蛋白	1.07	—	—	0.05	（-0.05~0.16）	0.620
		丙酮酸	0.92	—	—	-0.07	（-0.11~-0.03）	0.027
		双烯基与双键的比率	1.19	—	—	0.02	（0.01~0.03）	0.036
WHR		异亮氨酸	0.71	—	—	-0.21	（-0.27~-0.15）	7.2E-04
		糖蛋白	0.77	—	—	-0.03	（-0.05~-0.02）	0.031
BMI	PDR	白蛋白	1.07	—	—	0.11	（-0.08~0.30）	0.560
BMI	NPDR	糖蛋白	0.72	—	—	-0.04	（-0.06~-0.02）	0.032
		白蛋白	1.07	—	—	0.04	（-0.07~0.15）	0.390
WHR		糖蛋白	0.77	—	—	-0.03	（-0.06~-0.01）	0.190

注：TSMR= 两步孟德尔随机化；—表示数据缺失

病风险升高有关，但未发现丙氨酸与 DR 之间存在因果关联，尚需进一步研究、验证。

肥胖是包括糖尿病、心血管疾病等在内的多种疾病的主要危险因素，而支链氨基酸代谢与肥胖密切相关，体内支链氨基酸及其代谢物增加与肥胖相关代谢疾病发生风险升高呈正相关。MA[33] 等研究发现，白色脂肪中代谢支链氨基酸的关键酶 BCAT2 全脂肪特异敲除小鼠及白色脂肪特异敲除小鼠能抵抗高脂饮食诱导的肥胖，敲除脂肪组织中 BCAT2 减少了支链氨基酸来源的乙酰辅酶 A 合成，造成 PR 结构域蛋白 16（Prdm16）乙酰化水平下降，进而增强转录因子 Prdm16 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（PPARγ）的相互作用，促进白色脂肪棕色化。一项观察性研究发现，肥胖患者支链氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸）水平升高[34]；本研究结果显示，BMI、WHR 均与异亮氨酸呈正向因果关联，与既往研究结果一致。至于肥胖与蛋白质的关系，FUERTES-MARTÍN 等[35] 研究认为，糖蛋白谱可作为反映肥胖及其他病理过程中全身炎症的潜在生物标志物；本研究结果显示，BMI、WHR 均与糖蛋白呈正向因果关联，提示肥胖与体内糖蛋白水平变化密切相关。

ZHONG 等[36] 通过分析 BMI 的代谢组学发现，携带肥胖相关代谢物者包括 DR 在内的眼部疾病发病率、病死率较携带正常健康代谢物者高，提示代谢物可作为中介因素介导肥胖与 DR；YUMNAMCHA[37]等研究认为，关于代谢组学在 DR 中的作用研究将进一步推动 DR 预防和治疗靶点的发现。本研究结果显示，异亮氨酸、糖蛋白、丙酮酸、双烯基与双键的比率介导 BMI 与 DR 间的因果关联，异亮氨酸、糖蛋白介导 WHR 与 DR 间的因果关联，且糖蛋白介导 BMI 与 NPDR 间的因果关联，提示非脂质代谢物在肥胖与 DR 间具有中介作用，这对于了解 DR 的发病机制及寻找 DR 的早期干预靶点具有重要意义。

综上所述，本研究基于代谢组学与 MR 分析探究非脂质代谢物在肥胖与 DR 的中介作用，结果不容易受到混杂因素的影响，从遗传预测的角度证实肥胖与 DR、PDR、NPDR 有正向因果关联，其中 BMI 与 DR 的关联由异亮氨酸、糖蛋白、丙酮酸、双烯基与双键的比率介导，WHR 与 DR 的关联由异亮氨酸、糖蛋白介导，表明非脂质代谢产物在肥胖与 DR 间具有中介作用；但本研究仅发现 BMI 与 NPDR 的关联由糖蛋白介导，未发现其他非脂质代谢物在肥胖与 PDR 关联间的中介作用，有待进一步深入研究。需要指出的是，本研究利用的是目前公开发表的 GWAS，但 GWAS 均源自欧裔人群，尚需考虑不同国家 / 地区、种族人群之间的基因差异；此外，虽然遗传变异可能对暴露因素的影响很小（即遗传变异只能解释一小部分变异），但这仍可能导致 MR 分析的统计效能，可能会造成假阴性或假阳性结果，因此，本研究结果在进行外推时仍存在一定局限性。

作者贡献：王爽负责研究的构思与设计、研究的实施；王爽、吴树法、令垚负责论文撰写；王爽、谭茜蔚负责数据整理与分析；曹汝岱、曾慧婷进行图、表绘制与优化；孔丹莉、丁元林、于海兵负责文章的修订，质量控制与审查，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］薛朔，毛一凡，王春芳 . 糖尿病视网膜病变危险因素的研究进展［J］. 安徽医药，2023，27（5）：863-867. DOI：10.3969/j.issn.1001-5817.2015.05.032.

［2］王赛怡，缪丹丹，孙中明，等 . BMI、WC 和腰臀比与 2 型糖尿病患者死亡风险的队列研究［J］. 中华疾病控制杂志，2023，27

（3）：288-293，312. DOI：10.16462/j.cnki.zhjbkz.2023.03.007.
［3］和思敏，张雨，彭刘庆，等．倾向性评分与孟德尔随机化国内研究现状［J］．中华疾病控制杂志，2022，26（3）：325-330. DOI：10.16462/j.cnki.zhjbkz.2022.03.014.
［4］YOUSRI N A，SUHRE K，YASSIN E，et al. Metabolic and metabo-clinical signatures of type 2 diabetes，obesity，retinopathy，and dyslipidemia［J］. Diabetes，2022，71（2）：184-205. DOI：10.2337/db21-0490.
［5］于天琦，徐文涛，苏雅娜，等．孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性［J］．中国循证医学杂志，2021，21（10）：1227-1234. DOI：10.7507/1672-2531.202107008.
［6］CSCO 生物统计学专家委员会 RWS 方法学组．孟德尔随机化模型及其规范化应用的统计学共识［J］．中国卫生统计，2021，38(3)：471-475，480. DOI：10.3969/j.issn.1002-3674.2021.03.042.
［7］刘婉秋．氨基酸与脂质的代谢物谱异常在 2 型糖尿病肾病关联研究［D］．大连：大连医科大学，2021.
［8］PULIT S L，STONEMAN C，MORRIS A P，et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry［J］. Hum Mol Genet，2019，28(1)：166-174. DOI：10.1093/hmg/ddy327.
［9］KETTUNEN J，DEMIRKAN A，WÜRTZ P，et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA［J］. Nat Commun，2016，7：11122. DOI：10.1038/ncomms11122.
［10］KURKI M I，KARJALAINEN J，PALTA P，et al. FinnGen：unique genetic insights from combining isolated population and national health register data［J］. Genetic and Genomic Medicine，2022，1：22271360. DOI：10.1101/2022.03.03.22271360.
［11］DANG X，SONG M，LV L，et al. Proteome-wide Mendelian randomization reveals the causal effects of immune-related plasma proteins on psychiatric disorders［J］. Hum Genet，2023，142(6)：809-818. DOI：10.1007/s00439-023-02562-0.
［12］PAPAVASILEIOU G，TSILINGIRIS D，SPYROU N，et al. Obesity and main urologic cancers：current systematic evidence，novel biological mechanisms，perspectives and challenges［J］. Semin Cancer Biol，2023，91：70-98. DOI：10.1016/j.semcancer.2023.03.002.
［13］HARTWIG F P，SMITH G D，BOWDEN J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption［J］. Int J Epidemiol，2018，48（3）. DOI：10.1214/19-AOS1866.
［14］ZHAO Q，WANG J，HEMANI G，et al. Statistical inference in two-sample summary-data Mendelian randomization using robust adjusted profile score［J］. The Annals of Statistics，2018，48（3）. DOI：10.1214/19-AOS1866.
［15］BURGESS S，BUTTERWORTH A，THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data［J］. Genet Epidemiol，2013，37（7）：658-665. DOI：10.1002/gepi.21758.
［16］GUDICHA D W，SCHMITTMANN V D，VERMUNT J K. Statistical power of likelihood ratio and Wald tests in latent class models with covariates［J］. Behav Res Methods，2017，49（5）：1824-1837. DOI：10.3758/s13428-016-0825-y.
［17］吴慧慧，刘乃嘉，李燕良，等．肥胖与 KCNJ11 基因多态性在中国汉族人群糖尿病视网膜病变发生中的作用［J］．复旦学报（医学版），2016，43（4）：409-413. DOI：10.3969/j.issn.1672-8467.2016.04.005.
［18］刘鑫宇，杨娟，李红波．糖尿病视网膜病的发病机制研究进展［J］．生命的化学，2022，42（4）：746-751. DOI：10.13488/j.smhx.20210677.
［19］包敏，蔺晓慧．糖尿病视网膜病变易感性与相关基因多态性研究进展［J］．国际眼科杂志，2021，21（2）：262-265. DOI：10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.14.
［20］TAN T E，WONG T Y. Diabetic retinopathy：looking forward to 2030［J］. Front Endocrinol（Lausanne），2023，13：1077669. DOI：10.3389/fendo.2022.1077669.
［21］LIU K，ZOU J，FAN H，et al. Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy：a Mendelian randomization study［J］. Front Immunol，2022，13：930318. DOI：10.3389/fimmu.2022.930318.
［22］SOBRIN L，CHONG Y H，FAN Q，et al. Genetically determined plasma lipid levels and risk of diabetic retinopathy：a Mendelian randomization study［J］. Diabetes，2017，66（12）：3130-3141. DOI：10.2337/db17-0398.
［23］赖宇微．糖尿病视网膜病变与血脂代谢的相关性分析［J］．世界最新医学信息文摘（连续型电子期刊），2019，19（49）：82，92. DOI：10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.45.049.
［24］柳怡莹，万沁．糖尿病患者内脏脂肪面积与糖尿病视网膜病变的相关性研究［J］．医学研究杂志，2020，49（5）：72-75. DOI：10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.016.
［25］郑锦标，马萍萍，马瑞倩．糖尿病伴发视网膜微血管异常临床特征及危险因素调查研究［J］．陕西医学杂志，2019，48(11)：1571-1573. DOI：10.3969/j.issn.1000-7377.2019.11.045.
［26］MAN RE，SABANAYAGAM C，CHIANG PP，et al. Differential association of generalized and abdominal obesity with diabetic retinopathy in Asian patients with type 2 diabetes［J］. JAMA Ophthalmol，2016，134（3）：251-257. DOI：10.1001/jamaophthalmol.2015.5103.
［27］ZHENG C，WEI X，CAO X. The causal effect of obesity on diabetic retinopathy：a two-sample Mendelian randomization study［J］. Front Endocrinol（Lausanne），2023，14：1108731. DOI：10.3389/fendo.2023.1108731.
［28］张艳，徐佑东，胡樱凡，等．葛根提取物对糖尿病视网膜病变大鼠血清氨基酸代谢的影响［J］．中药药理与临床，2016，32（1）：102-106. DOI：10.13412/j.cnki.zyyl.2016.01.029.
［29］李娜，李宝新，田茜，等．2 型糖尿病视网膜病变患者血清锌-α2-糖蛋白水平及其临床意义［J］．广西医学，2020，42（10）：1189-1192，1218. DOI：10.11675/j.issn.0253-4304.2020.10.01.
［30］WANG GX，FANG ZB，LI JT，et al. The correlation between serum albumin and diabetic retinopathy among people with type 2 diabetes mellitus：NHANES 2011-2020［J］. PLoS One，2022，17（6）：e0270019. DOI：10.1371/journal.pone.0270019.
［31］HAINES N R，MANOHARAN N，OLSON J L，et al. Metabolomics analysis of human vitreous in diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment［J］. J Proteome Res，2018，17（7）：2421-2427. DOI：10.1021/acs.jproteome.8b00169.

[32] XIA M，ZHANG F. Amino acids metabolism in retinopathy：from clinical and basic research perspective［J］. Metabolites，2022，12（12）：1244. DOI：10.3390/metabo12121244.

[33] MA QX，ZHU WY，LU XC，et al. BCAA-BCKA axis regulates WAT browning through acetylation of PRDM16［J］. Nat Metab，2022，4（1）：106-122. DOI：10.1038/s42255-021-00520-6.

[34] 舒杨，张春燕，程昱璇，等. 肥胖与超敏C反应蛋白、肝功能指标以及氨基酸水平的相关性研究［J］. 国际检验医学杂志，2020，41（11）：1296-1299，1305. DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.004.

[35] FUERTES-MARTÍN R，MONCAYO S，INSENSER M，et al. Glycoprotein A and B height-to-width ratios as obesity-independent novel biomarkers of low-grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome（PCOS）［J］. J Proteome Res，2019，18（11）：4038-4045. DOI：10.1021/acs.jproteome.9b00528.

[36] ZHONG P，TAN S，ZHU Z，et al. Metabolomic phenotyping of obesity for profiling cardiovascular and ocular diseases［J］. J Transl Med，2023，21（1）：384. DOI：10.1186/s12967-023-04244-x.

[37] YUMNAMCHA T，GUERRA M，SINGH L P，et al. Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy［J］. Antioxidants（Basel），2020，9（12）：1244. DOI：10.3390/antiox9121244.

（收稿日期：2024-04-27；修回日期：2024-09-05）
（本文编辑：鹿飞飞）